

10-538-993

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許山願公開番号

特開平6-321782

(43) 公開日 平成6年(1994)11月22日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術表示箇所
A 6 1 K 31/56	ADU	9454-4C		
31/565		9454-4C		
C 0 7 J 1/00		9051-4C		
3/00		9051-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 9 頁)

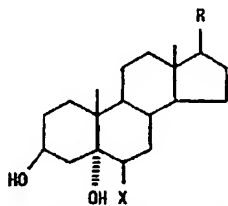
(21) 出願番号	特願平5-112760	(71) 出願人	000182432 首藤 紘一 東京都目黒区東山2丁目25番6-102号 公務員宿舎
(22) 出願日	平成5年(1993)5月14日	(72) 発明者	首藤 紘一 東京都目黒区東山2丁目25番6-102号 公務員宿舎
		(72) 発明者	遠藤 泰之 千葉県千葉市稲毛区弥生1-170-2-205
		(72) 発明者	橋本 祐一 東京都新宿区中落合3-16-18
		(74) 代理人	弁理士 今村 正純

(54) 【発明の名称】 ステロイド化合物

(57) 【要約】

【構成】 以下の式：

【化1】



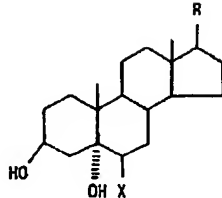
(式中、X は=O または -OHを示し、R は-O-CO-R'または -CHR<sup>2</sup>-R'を示す (R'はアルキル基等であり、R<sup>2</sup>は水素原子あるいは低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>はアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基等である) で示される化合物を有効成分として含む発がんプロモーター阻害剤。

【効果】 発がんプロモーター結合蛋白CN-TPBP (Cytosolic-Nuclear Tumor Promoter-Specific Binding Protein) に対して強い親和性を示し、TPA等の発がんプロモーターのCN-TPBPに対する結合を拮抗的に阻害するので、発がん抑制剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の式：

【化1】



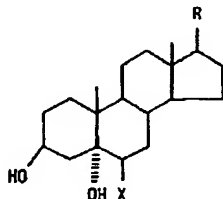
（式中、X は=O または -OH を示し、R は -O-CO-R<sup>1</sup> または -CH(R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup> を示す（R<sup>1</sup> は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアラルキル基、あるいは置換または非置換フェニル基であり、R<sup>2</sup> は水素原子、あるいは直鎖または分枝した低級アルキル基であり、R<sup>3</sup> は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアルコキシ基、直鎖または分枝したアルケニルオキシ基、直鎖または分枝したアラルキル基、あるいは置換または非置換フェニル基である））で示される化合物を有効成分として含む発がんプロモーター阻害剤。

【請求項2】 発がんプロモーターがホルボールエステル類およびテレオシジン類から選ばれる請求項1記載の阻害剤。

【請求項3】 発がん抑制剤として用いる請求項1記載の阻害剤。

【請求項4】 以下の式：

【化2】



（式中、X は=O を示し、R は -O-CO-R<sup>1</sup> または -CH(R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup> を示す（R<sup>1</sup> は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアラルキル基、あるいは置換または非置換フェニル基であり、R<sup>2</sup> は水素原子、あるいは直鎖または分枝した低級アルキル基であり、R<sup>3</sup> は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアルコキシ基、直鎖または分枝したアルケニルオキシ基、直鎖または分枝したアラルキル基、あるいは置換または非置換フェニル基である）。ただし、R は -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であることはない。）で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、発がんプロモーター阻害剤に関する。さらに詳しくは、レセプター蛋白に対す

る発がんプロモーターの結合を阻害することができ、発がん抑制剤として有用な発がんプロモーター阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 発がんプロモーターは、それ自身ではがんを引き起こさないが、発がん性物質により惹起された生物学的変化を増幅・修飾して、最終的な発がん状態に至らしめる物質である。その代表的な物質として、12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセテート (TPA) 等のホルボールエステル (ジテルペン化合物) やテレオシジン (インドールアルカロイド) を挙げることができる。これらの発がんプロモーターが結合する細胞内レセプターの一つとして、カルシウム依存性蛋白質リン酸化酵素 (PKC) が知られている。しかしながら、蛋白質リン酸化酵素の基質特異性は低いこと、ならびに蛋白質リン酸化酵素活性化の情報が核内に伝達される機構は明らかではなく蛋白質リン酸化酵素の阻害剤は必ずしも発がんを抑制しないことから、これらの発がんプロモーターの細胞内レセプターとして、蛋白質リン酸化酵素以外のレセプターの存在が強く示唆されていた。

【0003】 本発明者は、これらの発がんプロモーターが結合する細胞内レセプターを検索するうち、蛋白質リン酸化酵素とは異なる複数の細胞内レセプター (発がんプロモーター結合蛋白: Tumor Promoter Binding Proteins (TBP), Biochem. Biophys. Res. Com. 166, 1126-1132, 1990) を発見し、さらに、それらの細胞内レセプターのうちの一つが、リガンド依存的に細胞質内から核内へと移行する性質を有する発がんプロモーター特異的結合蛋白であることを見出し、CN-TPBP (Cytosolic-Nuclear Tumor Promoter-Specific Binding Protein) と命名した (Jpn. J. Cancer Res. 82, 665-675, 1991)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記の発がんプロモーター特異的結合蛋白CN-TPBP に対する発がんプロモーターの結合を拮抗的に阻害し、発がんプロモーターの作用を抑制する物質を提供することを目的としている。

【0005】

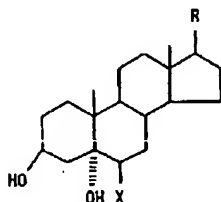
【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記の課題を解決すべく、種々の化合物について発がんプロモーター特異的結合蛋白CN-TPBP に対する親和性を検索したところ、特定のステロイド化合物類が、発がんプロモーター特異的結合蛋白CN-TPBP に対して強い親和性を示し、CN-TPBP に対するTPA等の発がんプロモーターの結合を拮抗的に阻害することを見出した。本発明は、上記の知見に基づいて完成されたものである。本発明の発がんプロモーター阻害剤は、ホルボールエステルやテレオシジンのような蛋白質リン酸化酵素活性化作用を有しないので、発がんプロモーターの作用を抑制することができ、発がん抑制に有用である。本発明の阻害剤に有効成分と

3

して含有される化合物はステロイド系化合物であり、以下の式(1)：

【0006】

【化3】



で示される3β、5α-ジヒドロキシアンドロスタン-6-オン誘導体である。式中、Xは=Oまたは-OHを示し、Rは-O-CO-R<sup>1</sup>または-CH(R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup>を示す(R<sup>1</sup>は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアラルキル基、あるいは置換または非置換フェニル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、あるいは

4

直鎖または分枝した低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアルコキシ基、直鎖または分枝したアルケニルオキシ基、直鎖または分枝したアラルキル基、あるいは置換または非置換フェニル基である)。上記の一般式(1)中、ステロイド骨格の3位および5位の水酸基はそれぞれβ配置およびα配置であり、Xが-OHを示す場合には、6位の水酸基はβ配置をとることが好ましい。Rはβ配置でステロイド骨格に置換することが好ましい。

10

【0007】式(1)で示される化合物として、例えば以下の表1に示す化合物を挙げることができるが、本発明の阻害剤に含まれる化合物はこれらの化合物に限定されることはない。

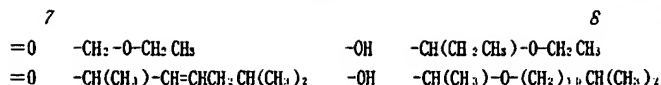
【0008】

【表1】

X	R	X	R
=O	-O-CO-CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>
=O	-O-CO-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
=O	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	=O	-CH(CH <sub>3</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>

6

-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; CH <sub>3</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ; CH <sub>3</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ; CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ; CH <sub>3</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ; CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> ; CH <sub>3</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> ; CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ; CH <sub>3</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ; CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ; CH <sub>3</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ; CH <sub>3</sub>
-OH	-O-CO-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>



これらのうち、特に好ましい化合物としては、X が=0 でありR が $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  である化合物、X が=0 でありR が $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  である化合物、およびX が=0 でありR が $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_z\text{CH}_3$  である化合物を挙げることができる。

【0009】これらの化合物の一部は新規化合物である。これらは、上記の式中、X が=0を示し、R が $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^1$ または $-\text{CHR}^2-\text{R}^3$ を示す化合物である。R<sup>1</sup>は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアラキル基、あるいは置換または非置換フェニル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、あるいは直鎖または分枝した低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>は直鎖または分枝したアルキル基、直鎖または分枝したアルケニル基、直鎖または分枝したアルコキシ基、直鎖または分枝したアルケニルオキシ基、直鎖または分枝したアラキル基、あるいは置換または非置換フェニル基である。ただし、R は $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  であることはない。これらの化合物は、例えば、本明細書の実施例に記載された方法により製造することができる。

【0010】公知の化合物は、公知文献に記載された方法により当業者に容易に製造される。例えば3β, 5α-ジヒドロキシコレストラン-6-オン (YS-64)等は、フィーザーらの方法(Fieser, L.F., Rajagopalan, S., J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3938-3941)により製造することができる。本発明の阻害剤は、リガンド依存的に細胞質内から核内へと移行する性質を有する発がんプロモーター結合蛋白CN-TPBP(Cytosolic-Nuclear Tumor Promoter-Specific Binding Protein)に対して強い親和性を示し、TPA等の発がんプロモータのCN-TPBPに対する結合を拮抗的に阻害する。加えて、本発明の阻害剤は、ホルボールエステルやテレオシジンのような蛋白質リン酸化酵素活性化作用を有しないので、発がんプロモーターの作用を抑制することができ、発がんプロモーターの作用抑制剤あるいは発がん抑制剤として有用である。発がんプロモーターの作用機序の研究用試薬または発がんプロモーターのスクリーニング用試薬等の生化学用試薬として、あるいは臨床検査用試薬として有用である。

【0011】本発明の阻害剤を、ヒト等の哺乳類に対して発がん抑制剤として用いる場合には、式(1)で示される上記の化合物を有効成分として含む医薬組成物として投与すればよい。このような医薬組成物は、経口的あるいは非経口的に患者に投与すればよく、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等々の経口投与用医薬組成物、あるいは注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、及び貼付剤等の非経口投与用医薬組成物として投与すればよい。これらの医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しう

る添加物を加えて製造してもよい。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例として、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等強化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができ、これらは目的に応じて適宜当業者により選択される。

【0012】例えば、経口投与、あるいは経皮又は経粘膜投与に適する医薬用組成物には、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤；フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を添加することができる。注射用に適する医薬用組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等強化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を添加してもよい。発がんの予防を目的として上記の医薬用組成物を投与する場合の投与量は、目的に応じて適宜選択すればよいが、例えば、成人一日あたり有効成分として0.1~10 mgを投与すればよい。

【0013】

【実施例】以下に本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されることはない。

例1：3β, 5α-ジヒドロキシ-23, 24-ビスノルコラン-6-オン (YS-149)

スチグマステリルアセテートをメタクロル過安息香酸で選択的に酸化した後、触媒量の過塩素酸の存在下に加水分解して3β-アセトキシ-スチグマスト-22-エン-5α, 6β-ジオールを得た。アルミニウムオキサイドの存在下にこの化合物をペリジニウムクロクロメートで酸化し、さらに6位ケトンにエチレンジオキシ基で保護して3β-アセトキシ-6, 6-エチレンジオキシ

スチグマスト-22-エン-5 $\alpha$ -オールを得た。この化合物をメタノール-ジクロロメタン-ピリジン中でオゾン分解して、ビスノルコラン-22-アールを得た。

【0014】ビスノルコラン-22-アールをエチレングリコール中でヒドラジン水和物と水酸化カリウムにより処理して6位ケトンの脱保護を行い、3 $\beta$ , 5 $\alpha$ -ジヒドロキシ-23, 24-ビスノルコラン-6-オンを得た。

YS-149: 無色針状晶 m.p. 149-150 °C (エタノール/n-ヘキサン)

Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>: R=-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.64(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.81(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.84(d, 3H, J=6.6Hz, 22-CH<sub>3</sub>), 0.92(d, 3H, J=6.6Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 2.01(bd, 1H), 2.13(dd, 1H, J=12.8 & 4.8Hz, 7-beta-H), 2.70(t, 1H, J=12.8Hz, 7-alpha-H), 3.97(m, 1H, 3-alpha-H)

【0015】例2: 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ -ジヒドロキシ-23, 24-ビスノルコラン-6-オン (YS-149) の銅鎖伸長体

ビスノルコラン-22-アールをテトラヒドロフラン中で適当なホスホニウムイリドにより処理してシス体およびトランス体の混合物として22-不飽和化合物を得た。例1に記載された方法により6位ケトンの脱保護を行い、さらに22位の二重結合を接触還元して3 $\beta$ , 5 $\alpha$ -ジヒドロキシ-23, 24-ビスノルコラン-6-オン (YS-149) の銅鎖伸長体を得た。

YS-151: m.p. 245-246.5 °C (エタノール/n-ヘキサン)

Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-152: m.p. 248-249.5 °C (エタノール/n-ヘキサン)

Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-153: m.p. 239-241.5 °C (エタノール/n-ヘキサン)

Anal. (C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-154: m.p. 226-229 °C (酢酸エチル)

Anal. (C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-155: m.p. 217-220 °C (酢酸エチル)

Anal. (C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-156: m.p. 210-212 °C (酢酸エチル)

Anal. (C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-157: m.p. 212-214 °C (酢酸エチル)

Anal. (C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-161: m.p. 241-243.5 °C (酢酸エチル)

Anal. (C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

【0016】例3: 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ -ジヒドロキシコレスト-22E-エン-6-オン (YS-126)

ビスノルコラン-22-アールをテトラヒドロフラン中でイソアミルトリフェニルホスホニウムイリドで処理し、トランス-22-エン体を得た。6-ケト基と3-ベータ水酸基の脱保護を行い、目的化合物を得た。

YS-126: m.p. 235-238 °C (酢酸エチル)

Anal. (C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>: R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH=CHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.68(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.81(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.88, 0.89(d, 2 $\times$ 3H, J=6.6Hz, 26-, 27-CH<sub>3</sub>), 0.95(d, 3H, J=6.6Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 2.01(bd, 1H), 2.13(dd, 1H, J=12.7 & 4.7Hz, 7-beta-H), 2.41(m, 1H, 20-H), 2.71(t, 1H, J=12.7Hz, 7-alpha-H), 3.97(m, 1H, 3-alpha-H), 5.18(m, 2H, 22-, 23H)

【0017】例4

5.00 gのプレグネロンをジメチルホルムアミド15 mlとテトラヒドロフラン15 mlの混合物に溶解し、イミダゾール4.395 g (3当量)を加えた。氷冷下に、3.685 gのターシャリーブチルジメチルシリクロライド (約1.5当量)を加えて10時間攪拌した。30 mlの水を加えて溶媒を留去し、ジクロロメタンで抽出して、水洗、脱水後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=10:1)により精製し、6.57 gの3位水酸基のシリル化保護体を得た (収率96.5%)。酢酸エチルより再結晶して無色柱状晶を得た (m.p. 164.5-165 °C)。

【0018】上記のシリル体3.35 gをエタノール50 mlとテトラヒドロフラン50 mlの混合物に溶解し、ナトリウムボロハイドライド0.90 gを氷冷下に加え、室温で5時間攪拌した。5%酢酸を溶液に加えて溶媒を留去し、水を加えてジクロロメタンにより抽出した。水洗、脱水後に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=7:1)により精製し、20位カルボニル基が水酸基に還元された化合物2.44 gを得た (収率72.4%)。メタノールより再結晶して無色針状晶を得た (m.p. 151 °C)。ナトリウムハイドライド 138.8 mg をn-ヘキサン(1ml $\times$ 3)で洗浄してキシレン1 mlに懸濁し、上記の化合物 606.7 mg をキシレン4 mlに溶解して加え、イソペンチルクロライド0.87 mlを加えて17時間還流した。10%クエン酸と水を加えてジクロロメタンにより抽出し、水洗、脱水した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: ジクロロメタン=3:1)により精製して、20位にイソペンチルオキシ基が導入された化合物 490.8 mgを得た (収率69.7%)。メタノールより再結晶して無色針状晶を得た (m.p. 82 °C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.05(s, 6H, TBDMS Me), 0.69(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.88(s, 9H, TBDMS t-Bu), 0.90(d, 6H, J=6.5Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.00(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.06(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 3.22(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 3.25(m, 1H, 20-H), 3.47(m, 1H, 3-H), 3.57(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 5.31(d, 1H, J=5.0Hz, 6-H)

上記の化合物 547.0 mg をアセトン 23 ml に溶解し、過塩素酸 0.05 ml、水 0.05 ml、およびアセトン 2 ml の混合物を氷冷下に加えた。室温で 3 時間攪拌した後、飽和重曹水 6 ml を加えてアセトンを留去し、水を加えてジクロルメタン (30 ml × 3) で抽出した。水洗、脱水後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、3 位水酸基の脱保護化合物 398.5 mg を得た (収率 94.1%)。n-ヘキサン：酢酸エチルより再結晶して無色針状品を得た (m.p. 155 °C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.69(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.90(d, 6H, J=6.5Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.02(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.06(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 3.21(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 3.23(m, 1H, 20-H), 3.50-3.58(m, 2H, 3-H, 1'-H), 5.35(dd, 1H, J=5.5Hz, 6-H)

上記の脱保護体 371.2 mg をジクロルメタン 2 ml に溶解してピリジン 0.4 ml を加えた後、無水酢酸 0.55 ml を滴下して室温で 1 日攪拌した。ジクロルメタン 50 ml を加え、2 N 塩酸 (30 ml × 2)、飽和重曹水 (30 ml × 2) および水 50 ml で洗浄し、脱水後に溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、3 位アセトキシ体 387.0 mg を得た (収率 94.1%)。メタノールより再結晶して無色針状品を得た (m.p. 75.5-76 °C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.69(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.90(d, 6H, J=6.5Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.02(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.06(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 2.03(s, 3H, AcO), 2.32(d, 2H, J=7.0Hz, 4-H), 3.21(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 3.24(m, 1H, 20-H), 3.57(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 4.60(m, 1H, 3-H), 5.37(dd, 1H, J=5.0Hz, 6-H)

【0019】上記アセトキシ体 368.7 mg をジクロルメタン 2 ml に溶解し、メタクロル過安息香酸 216.7 mg をジクロルメタン 4 ml に溶解して氷冷下に加え、室温で 80 分間攪拌した。ジクロルメタン 40 ml を加えて、10% NaHSO<sub>3</sub> (30 ml × 2)、飽和重曹水 (30 ml × 2)、水 50 ml で洗浄し、脱水した後に溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) により精製して、エポキシ体 283.5 mg を無色油状物として得た (収率 74.1%)。

主生成物：<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.62(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.88(d, 6H, J=7.0Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.04(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 1.08(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 2.01(s, 3H, AcO), 2.88(d, 1H, J=4.5Hz, 6-H), 3.15-3.25(m, 2H, 1'-H, 20-H), 3.55(m, 1H, 1'-H), 4.95(m, 1H, 3-H),

副生成物：<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.65(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.88(d, 6H, J=7.0Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.01(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.04(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 2.03(s, 3H, AcO), 3.07(d, 1H, J=4.0Hz, 6-H), 3.15-3.25(m, 2H, 1'-H, 20-H), 3.55(m, 1H, 1'-H), 4.76(m, 1H, 3-H),

上記のエポキシ体 273.8 mg をアセトン 8 ml に溶解し、

過塩素酸 0.05 ml、水 0.05 ml、およびアセトン 2 ml の混合物を氷冷下に加えて、室温で 7 時間攪拌した。飽和重曹水 2 ml を加えてアセトンを留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出 (30 ml × 2) した。飽和食塩水で洗浄し、脱水して溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) により精製してエポキシが開環したジオール体 262.8 mg を無色固体として得た (収率 92.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.69(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.89(d, 6H, J=7.0Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.05(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 1.19(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 2.02(s, 3H, AcO), 3.19(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 3.24(m, 1H, 20-H), 3.53-3.56(m, 2H, 1'-H, 6H), 5.15(m, 1H, 3-H)

ピリジニウムクロクロレート 0.34 g、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1.14 g にジクロルメタン 3 ml を加えてアルゴン置換し、激しく攪拌しつつ上記のジオール体 242.8 mg をジクロルメタン 3 ml に溶解して氷冷下に加えた。室温で 2.5 時間攪拌し、後処理することなくシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、6 位ケトン体 225.3 mg を得た (収率 93.1%)。n-ヘキサンより再結晶して無色針状品を得た (m.p. 177 °C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.65(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.83(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.89(d, 6H, J=6.5Hz, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.06(d, 3H, J=6.0Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 2.02(s, 3H, AcO), 2.12(dd, 1H, J=5.14Hz, 7-beta-H), 2.75(t, 1H, J=13Hz, 7-alpha-H), 3.16-3.27(m, 1H, 1'-H, 20-H), 3.58(dt, 1H, J=7.9Hz, 1'-H), 5.03(m, 1H, 3-H)

上記の 6 位ケトン体 200.5 mg をメタノールに溶解し、氷冷下で 2 N 水酸化カリウム 1.08 ml をゆっくり滴下した。室温で 1 日攪拌した後、5% 酢酸 5 ml により中和してメタノールを留去した。水を加えて酢酸エチル抽出 (30 ml × 3)、食塩水で洗浄した後、脱水して溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、171.0 mg の目的物を得た (収率 93.9%)。

YS-330 : m.p. 232 °C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> : X=O, R=CH(CH<sub>3</sub>)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCl<sub>3</sub>) 0.66(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.82(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.88(t, 6H, 24-CH<sub>3</sub>), 1.06(d, 3H, 21-CH<sub>3</sub>), 2.11-2.16(m), 2.72(t, 1H, J=13Hz), 3.16-3.25(m, 2H), 3.57(dt, 1H), 3.97(m, 1H)

【0020】例 5

(Y S - 5 1 0) 3-ハイドロキシーデヒドロエビアンドロテロン 3.12 g をジクロルメタン 50 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 7.28 g、続いて 2-クロロメトキシエチルトリメチルシラン 5.54 g を室温で加えた。この混合物を室温で 90 分放置した後に飽和重曹水を加えて反応を停止し、水 150 ml およびジクロルメタン 100 ml を加えてジクロルメタン層を分離した。水

層をジクロルメタン(200ml×2)で抽出し、有機層をあわせて乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:0.3)により精製して3位水酸基の保護体5.24gを得た。エタノール/水から再結晶して白色結晶を得た(m.p. 77.5-79°C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCI<sub>3</sub>) 0.01(s, 9H), 0.93(t, 2H, J=7.0Hz), 0.88(s, 3H), 1.02(s, 3H), 2.08(dd, 1H, J=19Hz, 8.0Hz), 1.06-2.48(m, 23H), 2.45(dd, 1H, J=19Hz, 8.0Hz), 3.43(m, 1H), 3.62(t, 2H, J=8.0Hz), 4.72(s, 2H), 5.37(d, 1H, J=5.0Hz)

上記の3位水酸基保護体5.20gのジクロルメタン溶液25mlに、ジクロルメタン40mlに溶解した70%メタクロル過安息香酸3.22gを加えて室温で30分間放置した。この混合物を10% NaHSO<sub>3</sub>(100ml×2)、続いてNaHCO<sub>3</sub>(150ml×2)で洗浄し、有機層を乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製してエポキシ体4.37gを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCI<sub>3</sub>) 0.01(s, 9H), 0.81(s, 3H), 2.93(d, 1H, J=4.5Hz), 3.11(d, 1H, β-エポキシ体), 3.59(m, 1H), 3.78(m, 1H, α-エポキシ体)

上記エポキシ体4.37gをアセトン150mlおよび水12mlの混合物に溶解して過塩素酸(70%)1.4mlを滴下した。この溶液を室温で3時間放置した後、飽和重曹水を加えて反応を停止した。この混合物を濃縮して残渣をジクロルメタンおよび水に分配し、有機層を乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製してエポキシが開裂したジオール体3.43gを得た(収率78%)。n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して白色結晶を得た(m.p. 155-157°C)。

【0021】上記のジオール体3.37gをエタノール120mlに溶解し、ナトリウムボロハイドライド439mgを0℃で加えた。室温で1時間攪拌した後、この混合物を濃縮し残渣をジクロルメタンおよび水に分配した。水層をジクロルメタン(2×200ml)で抽出し、有機層を合わせて乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)により精製して17位ハイドロキシ体3.36gを得た。n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して白色結晶を得た(m.p. 122-123°C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCI<sub>3</sub>) 0.025(s, 9H), 0.75(s, 3H), 0.93(t, 2H, J=8.5Hz), 1.18(s, 3H), 1.05-2.14(m, 22H), 3.52(brs, 1H), 3.63(m, 3H), 3.98(m, 1H), 4.72(s, 2H)

【0022】ジクロルメタン0.3mlにピリジン0.05を溶解し、50mgの上記17位ハイドロキシ体を加え、続いてブチリルクロライド0.021g(1.5当量)のジクロルメタン溶液(0.3ml)を加えた。さらに15分毎に原料が消失するまで0.5当量ずつのブチリルクロライド

を加えた。ジクロルメタン20ml加えて水洗し(20ml×2)、乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製して17位ブチリルオキシ体50.3gを無色油状物として得た(収率78.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCI<sub>3</sub>) 0.02(s, 9H), 0.80(s, 3H), 0.91-2.29(m, 33H), 3.53(brs, 1H), 3.62(t, 2H, J=8.0Hz), 3.98(m, 1H), 4.61(t, 2H, J=8Hz), 4.72(s, 2H)

ピリジニウムクロクロメート(PCC)0.35gおよびAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>1.13gをジクロルメタン8mlに懸濁し、アルゴン雰囲気中で激しく攪拌しつつ、上記の17位ブチリルオキシ体をジクロルメタン8mlに溶解して氷冷下に加えた。室温で2時間攪拌し、後処理することなくシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、6位ケトン体223mgを白色結晶として得た(収率79%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCI<sub>3</sub>) 0.02(s, 9H), 0.81(s, 3H), 0.92-2.14(m, 26H), 2.26(t, 2H, J=7Hz), 2.74(t, 2H, J=13Hz), 3.53(brs, 1H), 3.62(t, 2H, J=9.0Hz), 3.87(m, 1H), 4.66(t, 2H, J=8Hz), 4.72(s, 2H)

上記の化合物58.5mgをジクロルメタン1mlに溶解し、トリフルオロ酢酸2mlを0℃で加えた。混合物を0℃で30分間放置した後、水30mlを加えて反応を停止し、ジクロルメタン(30ml×2)で抽出した。飽和重曹水(30ml×2)で洗浄し、乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製して目的物37.7mgを白色結晶として得た。

YS-510: m.p. 227-228°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz/CDCI<sub>3</sub>) 0.77(s, 3H), 0.81(s, 3H), 0.94(t, 3H, 7-H), 1.18-2.29(m, 15H), 1.69-1.60(hex, 2H, J=7.0Hz), 2.12(dd, 1H, J=12.5Hz, 4.5Hz), 2.22(s, 1H), 2.27(t, 1H, J=7.0Hz), 2.74(t, 1H, J=12.5Hz), 3.96(m, 1H), 4.64(2H, J=8.0Hz)

【0023】例4および例5と同様にして以下の化合物を製造した。

YS-500: m.p. 255-256°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-CH<sub>3</sub>)

YS-520: m.p. 205-206°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-530: m.p. 186-187°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-540: m.p. 182.5-183.5°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-550: m.p. 179-180°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>)

YS-560: m.p. 174-175°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>: X=0, R=-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>)



YS-570: m.p. 273.5-274.5 °C (n-ヘキサノール/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-O-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

YS-310: m.p. 258 °C (n-ヘキサノール/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)-O-CH<sub>3</sub>)

YS-330: m.p. 232 °C (n-ヘキサノール/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)-O-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)

YS-340: m.p. 238 °C (n-ヘキサノール/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)-O-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)

YS-350: m.p. 146 °C (n-ヘキサノール/酢酸エチル)

Anal. (C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>: X=0, R=-CH(CH<sub>3</sub>)-O-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>)

#### [0024] 試験例

CN-TPBP (Cytosolic-Nuclear Tumor Promoter-Specific Binding Protein) を含むフラクション、およびPKC (Protein Kinase C) を含むフラクションを、以下のようにして調製した。凍結保存 (-80 °C) された懸濁培養ヒマ

\*ラ細胞を0.6M KCl-20 mM Tris-HCl (pH 8.0) 中でホモジナイズした後に超遠心し、得られた上清をQAE-セファロースカラムクロマトグラフィーに付した。各フラクションを、ラベル化 12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセテート ([<sup>3</sup>H]TPA, NEN) を用いたTPA-特異的結合活性、PKC アッセイキット (Amersham) を用いたPKC 活性、ならびにPKCsに対する抗血清及び/又は抗体 (Amersham) を用いたウエスタンブロットによりモニターして、目的のフラクションを得た。上記の化合物について、CN-TPBP に対する結合親和性を、[<sup>3</sup>H]TPA をプローブとして用いたデキストラン被覆活性炭 (dextran-coated charcoal) 法によりリガンド競合アッセイを行った。結果を表2に示す。

#### [0025]

#### [表2]

CN-TPBP および PKC に対する [<sup>3</sup>H]TPA 結合の%阻害

化合物 X	R	CN-TPBP		PKC
		100 倍 *	1,000 倍 *	
YS-64	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100	0	
YS-149	=O -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11	48	0
YS-151	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	57	-
YS-152	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	26	46	-
YS-153	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	41	88	-
YS-154	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	54	86	2
YS-155	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	51	98	2
YS-156	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	35	88	4
YS-157	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	26	82	-
YS-161	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	27	41	-
YS-126	=O -CH(CH <sub>3</sub> )-CH=CHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> **	14	10	-
YS-510	=O -O-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	2	-
YS-520	=O -O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0	2	-
YS-530	=O -O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	3	43	-
YS-540	=O -O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	22	64	-
YS-550	=O -O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	11	56	-
YS-560	=O -O-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	6	44	-
YS-570	=O -O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	17	-

\* 過剰

\*\* トランス体

#### [0026]

【発明の効果】発がんプロモーター結合蛋白CN-TPBP (Cytosolic-Nuclear Tumor Promoter-Specific Binding Protein) に対して強い親和性を示し、TPA 等の発がんプロモータのCN-TPBP に対する結合を拮抗的に阻害する。加

えて、本発明の阻害剤は、ホルボールエステルやテレオシジンのような蛋白質リン酸化酵素活性化作用を有しないので、発がんプロモーターの作用を抑制することができ、発がんプロモーターの作用抑制剤あるいは発がん抑制剤として有用である。

**This Page Blank (uspto)**